PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27959 A61K 9/00, 9/12 **A2** (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juli 1998 (02.07.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/07062

(22) Internationales Anmeldedatum:

16. Dezember 1997

(16.12.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 53 969.2

20. Dezember 1996 (20.12.96) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FREUND, Bernhard [DE/DE]; Karl-Domdey-Strasse 28, D-55435 Gau-Algesheim (DE). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestrasse 1, D-55411 Bingen am Rhein (DE).
- (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH. A Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BA, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, europäisches Patent (AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

- (54) Title: NEW AQUEOUS MEDICAMENT PREPARATIONS FOR THE PRODUCTION OF PROPELLENT GAS-FREE AEROSOLS
- (54) Bezeichnung: NEUE WÄSSERIGE ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN ZUR ERZEUGUNG TREIBGASFREIER AEROSOLE
- (57) Abstract

The invention relates to medicament preparations in the form of aqueous solutions for the production of propellent gas-free aerosols.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen in Form von wässerigen Lösungen zur Herstellung treibgasfreier Aerosole.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
\mathbf{AU}	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	\mathbf{GE}	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
\mathbf{BF}	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
\mathbf{BG}	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Maurctanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG Kirgisistan		NO	Norwegen	YU	Jugosławien
CI	Côte d'Ivoire	Côte d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik		NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun Korea		Korea	PL	Polen		
CN	China KR Republik Korea		Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba KZ Kasachstan		Kasachstan	RO	Rumänien		
\mathbf{CZ}	Tschechische Republik LC St. Lucia		St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland LI Liechtenstein		SD	Sudan			
DK	Dänemark LK Sri Lanka		Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	\mathbf{SG}	Singapur		

Neue wässerige Arzneimittelzubereitungen zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen in Form von wässerigen Lösungen zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole für die Inhalation.

Die Anwendung von Dosieraerosolen ist in den letzten 20 Jahren fester Bestandteil bei der Therapie obstruktiver Lungenerkrankungen, insbesondere von Asthma, gewesen. Überlicherweise wurden als Treibgase Fluorchlorkohlenwasserstoffe eingesetzt. Nachdem das ozonschädigende Potential dieser Treibgase erkannt worden war, wurden vermehrt Anstrengungen unternommen, Alternativen hierzu zu entwickeln. Als eine Alternative bietet sich die Entwicklung von Verneblern an, bei denen wässerige Lösungen pharmakologisch aktiver Stoffe unter hohem Druck so versprüht werden, daß Nebel inhalierbarer Teilchen entstehen. Der Vorteil dieser Vernebler ist, daß auf den Einsatz von Treibgasen völlig verzichtet werden kann.

Solche Vernebler sind beispielsweise in der PCT-Patentanmeldung WO91/14468 beschrieben, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird. Bei den dort beschriebenen Verneblern werden wirkstoffhaltige Lösungen definierter Volumina unter Anwendung hoher Drucke durch kleine Düsen versprüht, so daß inhalierbare Aerosole mit einer mittleren Teilchengröße zwischen 3 und 10 Mikrometer entstehen. Eine weiterentwickelte Ausführungsform der oben genannten Vernebler ist in der PCT/EP96/04351 beschrieben. Der in Figur 6 dargestellte Vernebler trägt das Warenzeichen Respimat[®].

Überlicherweise sind die zur Inhalation bestimmten Arzneistoffe in einer wässerigen oder ethanolischen Lösung gelöst, wobei je nach den Lösungseigenschaften der Wirkstoffe auch Lösungsmittelgemische aus Wasser und Ethanol geeignet sind.

Weitere Bestandteile des Lösungsmittels sind neben Wasser und/oder Ethanol gegebenenfalls weitere Cosolventien, ebenfalls kann die Arzneimittelzubereitung Geschmackstoffe und weitere pharmakologische Hilfsstoffe enthalten. Beispiele für Cosolventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester,

Cosolventien sind dazu geeignet, die Löslichkeit von Hilfsstoffen und gegebenenfalls der Wirkstoffe zu erhöhen.

Der Anteil des gelösten Arzneistoffes an der fertigen Arzneimittelzubereitung beträgt zwischen 0.001 und 30 % - vorzugsweise zwischen 0.05 und 3 %, insbesondere 0.01 bis 2 % (Gewicht/Volumen). Die maximale Konzentration des Arzneistoffes ist abhängig von der Löslichkeit im Lösungsmittel und von der erforderlichen Dosierung zur Erzielung der gewünschten therapeutischen Wirkung.

Als Arzneistoffe in der neuen Zubereitungen können alle Substanzen verwendet werden, die für die inhalative Anwendung geeignet sind und in dem vorgegebenen Lösungsmittel löslich sind. Von besonderem Interesse sind Arzneistoffe zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

Es handelt sich demnach insbesondere um Betamimetica, Anticholinergika, Antihistaminika und um Steroide sowie Wirkstoffkombinationen davon.

In Reihenuntersuchungen wurde nun gefunden, daß die eingangs beschriebenen Vernebler bei der Verwendung von wässerigen Arzneimittellösungen (überlicherweise wird bidestilliertes oder entmineralisiertes (Ionenaustauscher) Wasser als Lösungsmittel eingesetzt. Sprühanomalien aufweisen können. Diese Sprühanomalien stellen sich als eine Veränderung des Sprühbildes des Aerosols dar, mit der Konsequenz, daß im Extremfall aufgrund der veränderten mittleren Tröpfchengrößenverteilung (Veränderung des lungengängigen Anteils des Aerosols) eine exakte Dosierung der zu applizierenden Einzeldosis für den Patienten nicht mehr gewährleistet ist. Diese Sprühanomalien stellen sich besonders dann ein, wenn der Vernebler intervallartig, beispielsweise mit Ruhepausen von ca. 3 und mehr Tagen zwischen den Einzelbetätigungen betrieben wird. Möglicherweise sind diese Sprühanomalien, die im Extremfall bis zu einem Ausfall des Gerätes führen können, auf mikroskopische Ablagerungen im Bereich des Düsenausgangs zurückzuführen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß diese Sprühanomalien nicht mehr auftreten, wenn die zu versprühenden wässerigen Arzneimittelzubereitungen eine definierte wirksame Menge eines Komplexbildners, insbesondere von EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) bzw. deren Salze. Die erfindungsgemäßen wässerigen Arzneimittelzubereitungen enthalten als Lösungsmittel Wasser,

gegebenenfalls kann zur Erhöhung der Löslichkeit bis zu 70 % (v/v, bevorzugt zwischen 30 und 60 % (v/v) Ethanol zugesetzt werden.

Weitere pharmakologische Hilfsstoffe wie beispielsweise Konservierungsmittel insbesondere Benzalkoniumchlorid, können zugesetzt sein. Die bevorzugte Menge an Konservierungsstoff, insbesondere an Benzalkoniumchlorid liegt zwischen 8 und 12 mg/100 ml Lösung.

Geeignete Komplexbildner sind solche die pharmakologisch verträglich sind, insbesondere solche die bereits arzneimittelrechtlich zugelassen sind. Besonders geeignet sind EDTA, Nitrilotriessigsäure, Zitronensäure und Ascorbinsäure wie auch deren Salze. Besonders bevorzugt ist das Dinatriumsalz der Ethylendiamtetraessigsäure.

Die Menge an Komplexbildner wird so gewählt, daß eine wirksame Menge an Komplexbildner zugesetzt wird, so daß keine Sprühanomalien mehr auftreten.

Für den Komplexbildner Na-EDTA liegt die wirksame Menge zwischen 10 und 1000 mg / 100 ml Lösung, insbesondere zwischen 10 und 100 mg/ 100ml Lösung. Der bevorzugte Bereich der Menge an Komplexbildner beträgt zwischen 25 und 75 mg / 100 ml Lösung, insbesondere zwischen 25 und 50 mg/100 ml Lösung.

Die nachfolgend genannten Verbindungen können prinzipiell als Wirkstoff oder Wirkstoffkombination in der erfindungsgemäßen wässerigen Arzneimittelzubereitung verwendet werden. In Einzelfällen kann es zur Verbesserung der Löslichkeit erforderlich sein, entweder einen höheren Gehalt an Ethanol oder aber einen Lösungsvermittler einzusetzen.

Tiotropiumbromid, 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-,8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-en-bromid

Als Betamimetika:

Bambuterol	Bitolterol	Carbuterol	Formoterol
Clenbuterol	Fenoterol	Hexoprenalin	Procaterol
Ibuterol	Pirbuterol	Salmeterol	Tulobuterol
Reproterol	Salbutamol	Sulfonterol	Terbutalin

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on,

1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butyl-amino)ethanol,

1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.

Als Anticholinergika:

Ipratropiumbromid

Oxitropiumbromid

Trospiumchlorid

Benzilsäure-N-ß-fluorethylnortropinestermethobromid

Als Steroide:

Budesonid

Beclometason (bzw. das 17,21-Dipropionat)

Dexamethason-21-isonicotinat

Flunisolid

Als Antiallergika:

Dinatriumcromoglicat

Nedocromil

Epinastin

Beispiele für Steroide, die als Wirkstoff in der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung verwendet werden können sind:

Seratrodast Mycophenolate mofetil

Pranlukast Zileuton

Butixocort Budesonide

Deflazacort

Fluticasone Promedrol

Mometasone furoate Tipredane

Beclomethasone, Douglas Icomethasone enbutate

Ciclometasone Cloprednol

Fluocortin butyl Halometasone

Deflazacort Alclometasone

, (iotottottotaootto

Ciclometasone Alisactide

- 5 -

Prednicarbate Hydrocortison-butyratpropionat
Tixocortol-pivalate Alclometasone-dipropionate

Lotrisone Canesten-HC

Deprodone Fluticasone-propionate
Methylprednisolone-Aceponate Halopredone-acetate
Mometasone Mometasone-furoate

Hydrocortisone-aceponate Mometasone

Ulobetasol-propionate Aminoglutethimide
Triamcinolone Hydrocortisone
Meprednisone Fluorometholone
Dexamethasone Betamethasone

Medrysone Fluciorolone acetonide Fluocinolone acetonide Paramethasone-acetate

Deprodone Propionate Aristocort-diacetat

Fluocinonide Mazipredone

Difluprednate Betamethasoe valerate

Dexamethasonisonicotinat Beclomethasone-Dipropionate

Fluocortoloncapronat Formocortal
Triamcinolon-Hexacetonide Cloprednol
Formebolone Clobetason
Endrisone Flunisolide
Halcinonide Fluazacort

Clobetasol Hydrocortison-17-Butyrat

Diflorasone Fluocortin

Amcinonide Betamethasone Dipropionate Cortivazol Betamethasonadamantoat

Fluodexan Trilostane
Budesonide Clobetasone

Demetex Trimacinolon Benetonid

9.alpha.-chloro-6.alpha.-fluoro-11.beta.17.alpha.-dihydroxy-16.alpha.-methyl-3-oxo-

1,4-androstadiene-17.beta.-carboxylic acid-methylester-17-propionate.

Weitere besonders geeignete Wirkstoffe zur Herstellung von wässerigen Arzneimittelzubereitung für die inhalative Anwendung sind:

β-Sympatico-mimetica;

z. B. Fenoterol, Salbutamol, Formoterol, Terbutalin;

Anticholinergica; z. B. Ipatropium, Oxitropium, Thiotropium; Steroide; z. B. Beclomethason dipropionat, Budesonid, Flunisolid; Peptide; z. B. Insulin; Schmerzmittel; z. B. Fentanyl.

Es versteht sich von selbst, daß falls erforderlich solche pharmakologische verträgliche Salzformen eingesetzt werden, die sich in dem erfindungsgemäßen Lösemittel lösen.

Im Nachfolgenden wird der Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung durch Beispiele näher erläutert.

Als Arzneistofflösung wurde Ipatropiumbromidlösung (c = 333 mg/100 ml) mit den pH-Wert 3.4 und dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid (c = 10 mg/100 ml) verwendet. Die getesteten Lösungen enthielten entweder kein EDTA bzw. EDTA in der Konzentration c = 0.1 mg, 1 mg, 50 mg und 75 mg/100 ml als Dinatriumsalz.

Für den Test wurden jeweils unbenutzte Respimatgeräte (technische Daten: Volumen der applizierten Arzneimittelzubereitung ca. 15 μl, Druck ca. 300 bar, 2 Strahlen impaktiert aus zwei Düsenöffnungen der Größe 5 x 8 μm) .eingesetzt. Der Abhubmodus wurde für den Test so gelegt, daß die Geräte 5mal betätigt, dann 3 Tage ruhten, anschließend wieder 5mal betätigt wurden und in diesen Intervallrhythmus weiter betrieben wurden. In jeder Meßreihe kamen 15 Geräte zur Untersuchung, die Ergebnisse bzgl. Sprühanomalien sind in der Tab. 1 zusammengestellt.

Tab. 1

Versuchs Nr.	Konzentration	Anzahl der	getesteter Zeit-	
	vonEDTA in	Geräte mit	raum in Tagen	
	mg/100 ml			
11	0 mg / 100 ml	2	20	
2	0 mg / 100 ml	5	9	
3	0.1 mg / 100 ml	5	6	
4	1 mg / 100 ml	6	6	
5	50 mg / 100 ml	0	200	
6	50 mg / 100 ml	0	200	
7	75 mg / 100 ml	0	200	
8	75 mg / 100 ml	0	200	

Formulierungsbeispiele (f
ür Fenoterol und Ipatropium bromid)

Bestandteile	Zusammensetzung in mg/100 ml		
Fenoterol	833,3 mg		
Benzalkoniumchlorid	10,0 mg		
EDTA*	50,0 mg		
HCI (1n)	ad pH 3.2		

Bestandteile	Zusammensetzung in mg/100 ml		
lpatropium bromid	333,3 mg		
Benzalkoniumchlorid	10,0 mg		
EDTA*	50,0 mg		
HCI (1n)	ad pH 3.4		

In Analogie zu den obigen Beispielen wurden folgende Lösungen hergestellt.

Wirkstoff	Konzentration	Benzalkonium-	EDTA*	Lösungsmittel
	mg/100 ml	chlorid		
Berotec	104-1667	10 mg	50 mg	Wasser
Atrovent	83-1333	10 mg	50 mg	Wasser
Berodual				
(Atrovent)	42-667	10 mg	50 mg	Wasser
(Berotec)	104-1667	10 mg	50 mg	Wasser
Salbutamol	104-1667	10 mg	50 mg	Wasser
Combivent				
(Atrovent)	167-667	10 mg	50 mg	Wasser
(Salbutamol)	833-1667	10 mg	50 mg	Wasser
Ba 679 Br	4-667	10 mg	50 mg	Wasser
(Tiotropium-			:	
bromid)				
BEA 2108 Br	17-833	10 mg	50 mg	Wasser
Oxivent	416-1667	10 mg	50 mg	Wasser

^{*}In Form des Dinatriumsalzes

Für die Wirkstoffe sind abhängig von der Dosis pro Hub und ihrer Löslichkeit ein Konzentrationsbereich von 10 mg bis 20 000 mg/100 ml denkbar. Die angegebenen Dosierungen berechnen sich auf der Grundlage einer therapeutisch wirksamen Einzeldosierung von ca. 12 Mikroliter pro Hub. Bei einem geänderten Volumen der Einzeldosierung können sich die Wirkstoffkonzentrationen der Arzneimittelzubereitung ändern.

Für den Komplexbildner (beispielhaft DiNa-EDTA) liegt der Konzentrationsbereich zwischen 10 bis 1000 mg/100 ml (abhängig ebenfalls vom pH-Wert der Lösung). Der bevorzugte Bereich liegt zwischen 25 mg bis 100 mg/100 ml.

Die Menge von Benzalkoniumchlorid sollte im Bereich von 8 bis 12 mg / 100 ml liegen.

Die Lösungen wurden mit 0.1 bzw. 1N HCl auf einen pH von 3.2 bzw. 3.4 eingestellt. Alle Konzentrationsangaben beziehen sich auf 100 ml fertige Wirkstofflösung.

Patentansprüche

- 1) Wässerige Arzneimittelzubereitung in Form einer Lösung zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole für die Inhalation enthaltend einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung einen Komplexbildner enthält.
- 2) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff zur inhalativen Anwendung bestimmt ist, insbesondere zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
- 3) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe Betamimetica, Anticholinergica, Antiallergika und/oder Antihistaminika ausgewählt ist.
- 4) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe
 - Fenotrol, Ipatropium bromid, Berotec, Atrovent, Berodual, Salbutamol, Combivent, Salbutamol, Ba 679 Br, BEA 2108 Br, Oxivent ausgewählt ist.
- 5) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner Nitrilotriessigsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure oder deren Salze ist.
- 6) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner EDTA oder dessen Salze ist.
- 7) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Komplexbildners zwischen 10 und 100 mg/100 ml Lösung beträgt.
- 8) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Komplexbildners zwischen 25 und 75 mg beträgt.
- 9) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Konservierungsmittel ist.

- 10) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Konservierungsstoff Benzalkoniumchlorid ist.
- 11) Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung bis zu 70 % (v/v) Ethanol enthält.
- 12) Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff in einer Konzentration von 0.001 bis 2 g/100 ml Lösung enthält.
- 13) Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und Geschmacksstoffe enthält
- 14) Verwendung von wässerigen Arzneimittelzubereitungen zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole für die Inhalation, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung einen Komplexbildner enthält.
- 15) Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe Betamimetica, Anticholinergica, Antiallergika und/oder Antihistaminika ausgewählt ist.
- 16) Verwendung nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe
 - Fenotrol, Ipatropium bromid, Berotec, Atrovent, Berodual, Salbutamol, Combivent, Salbutamol, Ba 679 Br, BEA 2108 Br, Oxivent ausgewählt ist.
- 17) Verwendung nach Anspruch 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner Nitrilotriessigsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure oder deren Salze ist.
- 18) Verwendung nach Anspruch 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner EDTA oder dessen Salze ist.

- 19) Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Komplexbildners zwischen 25 und 75 mg beträgt.
- 20) Verwendung nach einem der Ansprüche 14 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung bis zu 70 % (v/v) Ethanol enthält.
- Verwendung nach einem der Ansprüche 14 bis 20, dadurch gekennzeichnet,
 daß sie den Wirkstoff in einer Konzentration von 0.001 bis
 2 g/100 ml Lösung enthält.